

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT - ANTOINE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

2

POUR LE

DOCTORAT en MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Paul PARISOT

né le 14 Août 1946 à Herblay (Val d'Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1970

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU SYNDROME DE GARDNER

à propos d'une nouvelle observation

Président : Mr. R. ANDRÉ, Professeur

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT en MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-Paul PARISOT

né le 14 Août 1946 à Herblay (Val d'Oise)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE GARDNER
à propos d'une nouvelle observation

Président : Mr. R. ANDRÉ, Professeur

THÈSE

DOCTORAT en MÉDECINE

DIVISION DÉTAT

PAR

Jean-Paul PARISOT

né le 14 Août 1940 à Hénin, Val d'Oise

Interne des Hôpitaux de Paris



THÈSE DE DOCTORAT EN MÉDECINE

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

DU SYNDROME DE CAMON

à propos d'une nouvelle observation

Président : M. R. AUBRY, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

--:--:--:--:--

Professeurs titulaires:

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale-immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique

Enseignants Associés

-:-:-:-:-:-:-:-

M.C.A. Associé - M.ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-:-:-:-

A ma femme,

A mes enfants,

A mes parents,

A mes frères et soeurs,

A mes amis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT ANDRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Directeur du centre Départemental de Transfusion sanguine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de mon
profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean SALLET

Médecin Chef de Service à l'Hopital Tenon
Professeur au Collège de Médecine,
Médecin des Hopitaux de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qu'il veuille bien trouver dans ce
travail effectué sous sa bienveillante
autorité l'expression de ma profonde
gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Le syndrome de GARDNER, décrit pour la première fois entre 1951 et 1953 par l'auteur, est une affection familiale et héréditaire due à une altération génique autosomique dominante, associant dans sa forme typique une polypose recto-colique à des tumeurs ecto-dermiques et mésenchymateuses.

Sa fréquence est loin d'être négligeable si l'on en juge par la statistique que nous avons pu établir : SIGUIER en 1963 relevait 97 cas publiés dans la littérature mondiale, depuis nous avons retrouvé 124 nouveaux cas.

Cette affection peut réaliser des tableaux cliniques les plus variés, exposant du même coup à des erreurs de diagnostic fréquentes, la difficulté se trouvant encore accrue lorsqu'il s'agit de formes incomplètes se réduisant en apparence à l'une des composantes du syndrome.

Nous avons eu l'occasion de vérifier cette donnée en suivant, dans le service de notre maître, Monsieur le Docteur SALLET (Hopital TENON - PARIS -), un cas qui se réduisait à l'existence d'une polypose recto-colique associée à des tumeurs mésenchymateuses.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de reprendre, sous le conseil de notre maître, l'étude du syndrome de Gardner dans son ensemble en étudiant plus spécialement l'application au dépistage des tumeurs méso-entériques des méthodes d'investigation radiologique modernes, notamment l'artériographie sélective.

Ce cas a posé également le problème d'une indication thérapeutique toute nouvelle, à savoir la greffe d'intestin grêle, qu'ont réalisée pour la première fois en Europe le Professeur OLIVIER, le Docteur RETTORI et leur équipe (Clinique Chirurgicale de l'Hotel Dieu - Paris). Cette intervention ayant fait l'objet d'une publication dans le journal de chirurgie en Novembre 1969.

H I S T O R I Q U E

Si la polypose est connue depuis fort longtemps puisqu'on attribue à MENZEL le premier cas rapporté en 1725, GARDNER eut le mérite en 1953 non seulement de reconnaître et de réunir sur le plan anatomique trois signes aussi différents l'un de l'autre qu'une polypose recto-colique, des tumeurs mésochymateuses et des tumeurs osseuses, ce qui constitue une association pathologique tout à fait remarquable, mais surtout d'en donner le lien en soulignant le caractère héréditaire seul trait d'union entre toutes ces tumeurs.

C'est en examinant des malades atteints de polypose recto-colique que Gardner, en 1951, observe chez certains d'entre eux : des ostéomes, des fibromes, et parfois une tumeur desmoïde située sur la cicatrice d'une intervention chirurgicale. C'est ainsi qu'il note, parmi les 68 descendants d'un couple, dont l'un des conjoints est décédé de tumeurs intestinales : 6 morts prématurés, et 7 décès à l'âge adulte provoqués par une néoplasie digestive. La rectosigmoïdoscopie effectuée chez 34 autres sujets permet de trouver 9 cas de polypose multiple avec cancers recto-coliques associés à des ostéomes. 5 de ces malades avaient des tumeurs sous-cutanées au niveau de la face, du tronc, du cou et des extrémités.

Deux ans plus tard, une étude portant sur une famille de 51 personnes vivantes permet à Gardner et Richards de retrouver la même triade chez 6 membres de la famille.

En 1954, Gardner et Plenk rapportent 7 autres cas de polypose familiale dont 2 cas dégénérés ; 6 patients sur 7 sont porteurs de tumeurs osseuses.

Bien que ce syndrome n'ait donc été individualisé qu'en 1953 par Gardner, plusieurs observations publiées antérieurement semblent pouvoir entrer dans le cadre de sa description. Nous retiendrons en particulier :

1) - L'observation de DEVIC et BUSSY publiée en 1912 et concernant une femme de 36 ans décédée de thrombose du mésentère au cours d'une polypose étendue à tout le tractus intestinal et maximal vers le début du jejunum. Cette femme était par ailleurs porteuse d'ostéomes du maxillaire inférieur, de plusieurs fibrosarcomes, et de nombreux kystes épidermoïdes du cuir chevelu ; elle avait enfin un petit goitre et un adénome cortico-surrénalien.

2) - En 1935, CABOT rapporte le cas d'un homme de 36 ans présentant des kystes épidermoïdes, des ostéomes de la mandibule, et une polypose diffuse touchant non seulement le côlon mais aussi le jéjuno-iléon et le duodenum. La mère et la grand'mère de ce patient étaient décédés d'un cancer colique.

3) - Enfin en 1943, un cas rapporté par FITZGERALD concernait une femme de 39 ans présentant : des ostéomes de la mandibule, du fémur, et des sinus sphénoïdes et frontaux, des anomalies dentaires, une polypose multiple et des tumeurs desmoïdes développées sur l'incision abdominale.

D'assez nombreuses publications, que nous reverrons plus en détail par la suite, vont se succéder après 1953 venant confirmer les travaux princeps de Gardner. Elles sont surtout le fait des américains puisque la première observation française et européenne due à J.J.DUBARRY et P.ESQUIROL ne date que de 1961. Elles n'apportent que très peu d'éléments nouveaux tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, mais elles vont surtout poser

le problème des formes incomplètes exposant aux erreurs de diagnostic.

Enfin, notre observation vient mettre en valeur les possibilités des méthodes radiologiques modernes telle que l'artériographie sélective et, en ayant fait l'objet d'une des premières greffes totales de grêle, ouvre peut être l'ère de thérapeutiques nouvelles envisageables dans certains cas d'exception.

- D O C U M E N T S -

- REVUE DE LA LITTERATURE.

- OBSERVATION PERSONNELLE.

Nous allons rapporter chronologiquement et en les décrivant succinctement, la plupart des observations concernant ce syndrome postérieures aux travaux de Gardner.

- En 1954 OLDFIELD rapporte 3 cas de polypose multiple associée à des kystes sébacés. Aucune mention n'est faite de la présence d'ostéomes.

- Puis en 1955 ce sont les cas de WEINER et COOPER concernant 4 frères ayant une polypose multiple et des ostéomes. Deux d'entre eux développent une tumeur fibreuse sur l'incision chirurgicale après colectomie totale, un autre, une tumeur desmoïde.

- La même année O'BRIEN et WELLS ajoutent 6 cas de polypose associée à des tumeurs fibreuses variées comprenant des tumeurs desmoïdes, mésentériques et rétro-péritonéales. Dans 1 cas, la glande parotide est remplacée par du tissu fibreux. 2 sujets sont porteurs d'ostéomes de la face et du fémur. 5 malades sur 6 ont un cancer recto-colique!

- En 1956, GUMPEL et CARBALLO font une publication intéressante à propos de 3 cas associant une polypose multiple à des tumeurs des tissus mous. Un malade est porteur de kystes épidermoïdes et de fibromes sous-cutanés ; un autre présente une fibromatose mésentérique ; enfin il est fait mention dans un cas de fibrosarcome développé sur la cicatrice opératoire.

- En 1957, outre le cas typique de LAZAR, on trouve l'observation d'un malade de LABERGE présentant une polypose multiple et des lipomes de la paroi abdominale et du dos qui 5 ans après avoir subi une colectomie totale développe une masse fibreuse dense à la base du mésentère.

- SMITH en 1958, sur 150 malades opérés pour une polypose multiple, retrouve dans 8 cas, des ostéomes, des kystes sébacés et des tumeurs desmoïdes. Dans un cas, une tumeur desmoïde a envahi le plexus brachial.

- COLLINS, en 1959, rapporte 7 nouveaux cas de polypose associée à des ostéomes et une large variété de tumeurs des tissus mous comprenant en particulier un fibrosarcome du fémur, un fibrolipome du mésentère, et un léiomyome de l'estomac et de l'iléon. Dans 6 cas, la polypose est dégénérée.

- La même année, sur 5 membres d'une famille, présentant les trois signes diversement associés, LAZAR et BENDIX ne retrouvent la triade caractéristique que dans un seul cas.

- En 1960, GORLIN et CHANDHRY à propos de 5 cas, notent en particulier de graves complications post-opératoires attribuées à un développement excessif de tumeurs fibreuses survenues après l'intervention.

- HUGHES et HUESTON rapportent le cas d'une femme de 24 ans qui présentait une tumeur desmoïde sur l'épaule droite et qui en développe une seconde sur la cicatrice opératoire, un an après la colectomie.

- DUBARRY et ESQUIROL en 1961, ont le mérite de publier la première observation française concernant une femme qui à la suite d'une colectomie développe un fibromyome du dos et un fibrome intramésentérique aux dépends de la tunique musculaire du grêle. C'est également à ces deux auteurs que l'on doit la découverte et la mise en valeur de l'observation de Devic et Bussy.

- Gardner en 1962 revoit 9 patients étudiés entre 1950 et 1953. Il rapporte que dans l'intervalle de temps : un malade est décédé à l'âge de 22 ans d'une occlusion intestinale secondaire à un fibrosarcome du grêle; un autre est décédé d'un cancer colique généralisé ; il note une dégénérescence au niveau d'un polype rectal chez un troisième malade régulièrement suivi. Enfin deux autres patients qui lorsqu'ils ont été vus en 1951 à l'âge de 11 et 7 ans ne présentaient pas de polypes, ont en 1962, une polypose recto-colique.

- SCHIFFMAN la même année fait une étude très importante sur plusieurs générations dans lesquelles il dénombre 31 cas typiques, 43 cas de polypose associée à des tumeurs de tissu mou, 8 cas de polypose associée à une tumeur osseuse.

- FADER est le premier à mettre en valeur les anomalies dentaires en étudiant tous les membres d'une famille qui présentaient cette caractéristique.

- En 1963, OSLER, en étudiant deux familles, dénombre 11 cas parmi lesquels il trouve :

= 3 cas de cancer colique constatés d'emblée.

= 2 cas de dégénérescence secondaire.

= 1 cas où, 2 ans après une colectomie, une tumeur se développe dans le mésentère allant même jusqu'à comprimer les deux uretères.

- Sur 3 sujets présentant des tumeurs des tissus mous et des ostéomes, BOCHETTO & Coll. ne retrouvent une polypose multiple que dans un seul cas ; mais les deux autres étaient peut être encore trop jeunes (18 et 21 ans).

- SIGUIER toujours en 1963, nous rapporte le cas d'une femme de 25 ans présentant la triade caractéristique du syndrome

associée à une artériopathie juvénile ayant nécessité l'amputation. Il est intéressant de noter par ailleurs la présence d'une tumeur fibreuse de la queue du pancréas découverte à la laparotomie et la récurrence extrêmement rapide des polypes rectaux.

- Citons la même année les deux cas de WISSON et de STRIZLER.

- En 1964, deux publications sont intéressantes :

= d'une part, celle de WEARY & Coll. où les auteurs étudient un groupe familial de 33 personnes réparties sur 5 générations présentant un syndrome de Gardner ; il semble que ce soit la revue la plus vaste consacrée au syndrome, avec celle de SCHIFFMAN.

= d'autre part, celle de SIMPSON qui étudie de façon plus particulière les rapports de la fibromatose mésentérique avec la polypose familiale. Cette étude porte sur 22 cas, 15 relevés dans la littérature et 7 cas personnels. Dans 13 cas, d'autres stigmates du syndrome de Gardner sont retrouvés.

- En 1965, VERDURON rapporte le cas d'un homme de 33 ans présentant une polypose, des tumeurs cutanées et un ostéome du frontal. A l'intervention chirurgicale, il existe un bloc scléreux prenant tous les organes de l'hypochondre gauche qui se révèle être histologiquement une formation néoplasique à point de départ sigmoïdien. Dans les suites opératoires, apparaissent de nombreuses masses mésentériques et finalement le malade décède dans un tableau de cachexie avec des signes de compression de l'uretère et de la voie biliaire principale sans qu'il semble exister de métastase.

- CHOLETTE et BAUDET font état de lésions osseuses bénignes au niveau du rachis et du bassin chez une femme de 37 ans qui présentait une polypose dégénérée et des tumeurs cutanées. Ces images ayant d'abord été interprétées comme des métastases

d'un carcinome rectal, l'évolution et l'analyse plus approfondie des images rectifiant ce diagnostic.

- PIFFARETTI et FORCLOU, trouvent une polypose chez un homme et deux de ses enfants ; les autres signes du syndrome n'existent que chez l'un des enfants, en particulier une tumeur de la cuisse gauche qui s'avèrera être histologiquement un " epithelioma calcifié de Malherbe."

- En 1966, outre les cas de P.ROSS et de J.RAYNE, nous citerons l'étude de HONES et CORNELL concernant 7 membres d'une même famille. Dans 5 cas sur 7, le diagnostic est fait à partir d'investigations familiales. L'un de ces cas est celui d'une femme de 28 ans qui, vue pour la première fois, alors qu'elle était enceinte de 8 mois, est porteuse d'une petite tumeur sus-pubienne ; l'histologie pratiquée après l'accouchement révéla qu'il s'agissait d'une tumeur desmoïde.

- En 1967, COURTY et NGHIEN-TOAN, font une publication intéressante à propos de 3 observations. Dans les 3 cas, la polypose est dégénérée et une fois il existe une dégénérescence au niveau d'un polype jejunal.

- La même année, HEALD, rapporte le cas d'une femme de 35 ans présentant des tumeurs cutanées, une polypose dégénérée, et deux tumeurs siégeant au niveau de l'iléon terminal, dont l'une se révèle être un adénome et l'autre un carcinoïde.

- Mac DONALD présente 2 cas intéressants :

= le premier concerne une femme de 36 ans qui un an après une colectomie sub-totale est revue pour un nodule au niveau de l'incision abdominale, l'histologie révélant qu'il s'agit d'une métastase d'un carcinome indifférencié. La malade décède quelque temps après et l'autopsie va montrer qu'il existe en outre un adénocarcinome pancréatique avec métastases et un adénome de la surrénale gauche.

= le deuxième concerne un homme de 44 ans qui après une colectomie est réopéré pour ictère avec le diagnostic de lithiase du cholédoque (fait à la cholangiographie). En fait, à l'intervention on trouve un adénocarcinome de l'ampoule de Vater.

- En 1968, les publications sont assez nombreuses, ce sont en particulier :

= l'observation de BREGÉAT avec en particulier une exophtalmie unilatérale liée à un ostéome de l'orbite.

= celle de CAMEL concernant deux soeurs présentant un syndrome de Gardner associé à un cancer thyroïdien.

= celle de CHANG qui en rapportant 15 cas typiques s'attache surtout à la description des signes radiologiques de l'affection.

= enfin THOMAS, sur 170 membres répartis sur 5 générations trouve 43 sujets ayant des manifestations variées du syndrome de Gardner ; 10 ont la triade complète.

- Citons pour terminer : 1969-1970

= les 5 cas de Mac FARLAND, le cas de THOMFORD, les 3 cas de WITKOT, les 2 cas de DUNCAN.

= le cas de GADRAT associé à une acromégalie et une tumeur mixte de la parotide.

= le cas de HAGGITT et BOOTH avec une fibromatose bilatérale du sein.

= et le cas de WELBORN et MOLNAR associé à une syphilis tertiaire.

OBSERVATION PERSONNELLE

I - HISTOIRE CLINIQUE -

Le début de l'histoire clinique de notre malade remonte à Juin 1967.

Cet homme, originaire d'Afrique du Nord et vivant en France depuis 2 ans, est alors âgé de 33 ans lorsqu'il vient pour la première fois dans notre service à l'occasion de douleurs abdominales accompagnées de météorisme, de fièvre, et d'altération marquée de l'état général. Chez ce sujet récemment transplanté, ce tableau évoquait le diagnostic de péritonite tuberculeuse. Tous les examens complémentaires en vue de confirmer ce diagnostic furent demandés ; mais la radiographie pulmonaire, en révélant l'existence d'une opacité hilare gauche avec coulées ascendantes latéro-médiastinales, détourna quelque peu notre attention des symptômes abdominaux d'autant qu'une simple antibiothérapie de routine (Pénicilline-Colimycine) en amenait une rapide amélioration.

Finalement, malgré la négativité des bacilloscopies, de la bronchoscopie, de la biopsie-bronchique et de la biopsie d'un ganglion axillaire gauche, le Professeur BROCARD à qui le malade avait été montré, pensa que le diagnostic de tuberculose pulmonaire était le plus vraisemblable et conseillait d'entreprendre chez ce malade une triple antibiothérapie spécifique. D'ailleurs, quelques semaines plus tard, la culture s'avérait positive et le malade alors traité par P.A.S., Streptomycine, Rimifon, fut adressé au Sanatorium de St-Gobain, où il resta jusqu'au 29 Juin 1968.

Le malade est revu à la consultation du service le 28 Septembre 1968. A cette époque, son état général est excellent, mais l'existence d'une diarrhée au long cours fait pratiquer une rectoscopie ; celle-ci permet de découvrir que la muqueuse rectale

est très congestive, parsemée d'aspects polypoïdes variés, les uns semblant de vrais polypes sessiles, les autres revêtant l'aspect de tumeurs framboisées, granitées en surface, évoquant soit un aspect villeux, soit un aspect de végétation vénérienne. La radiographie va découvrir une polypose recto-colique diffuse, mais il faudra trois biopsies rectales pour obtenir la certitude qu'il s'agit bien d'une polypose vraie (Docteur FAVRE)

- la première permet seulement de parler de rectite subaiguë, sans aspect spécifique.

- la deuxième révèle des glandes moins différenciées, sans vacuoles avec des mitoses anormales.

- la troisième est beaucoup plus caractéristique : " on trouve à la surface d'une muqueuse à peu près normale une petite formation polypeuse sessile, faite de glandes d'architecture régulière, mal différenciées. Elles ne comportent en effet plus de vacuoles mucipares et ont un aspect nettement basophile. Il s'agit donc certainement d'une polypose diffuse ; les différents prélèvements examinés ne comportent pas de caractère suspect de transformation maligne." (Docteur FAVRE)

Afin d'obtenir un bilan exact des lésions et de discuter les indications thérapeutiques, le malade entre de nouveau dans le service en Octobre 1968.

L'examen va tout de suite révéler un signe qui n'avait pas été constaté jusque là, l'existence d'une masse abdominale sous-ombilicale, assez volumineuse, superficielle, à contours irréguliers polycycliques, de surface inégale et bosselée, de consistance dure, parfaitement indolore, mate à la percussion, et surtout extrêmement mobile ; tous caractères évoquant une

tumeur mésentérique. Dès lors, l'association de la polypose recto-colique diffuse et de cette masse abdominale nous fait évoquer le diagnostic du syndrome de Gardner.

Les examens radiologiques pratiqués par le Docteur HELENCN (Hopital TENON - Paris -), permirent d'établir de façon indiscutable la nature mésentérique de la masse abdominale et de préciser que celle-ci n'était pas unique, mais résultait de la juxtaposition de plusieurs tumeurs développées dans le mésentère.

1) Le transit du grêle nous montre trois ou quatre heures après l'ingestion du repas baryté, un refoulement arciforme des anses grêles par une tumeur abdomino-pelvienne, celle-ci étant complètement circonscrite par des anses grêles laminées. D'autre part, ce transit permet d'individualiser une autre tumeur siégeant au bord droit de L3-L4.

2) L'artériographie est réalisée par cathétérismes sélectifs successifs des troncs coeliaque, mésentérique supérieur et mésentérique inférieur. Elle va nous préciser la topographie des tumeurs :

- L'artériographie mésentérique supérieure et inférieure décèle plusieurs masses tumorales hypovascularisées et individualisées surtout par les déplacements des artères adjacentes. Ainsi, quatre ou cinq masses arrondies de 4 à 10 cms de diamètre sont nettement objectivées par les artères qui les circonscrivent plus ou moins complètement. La tumeur abdomino-pelvienne, la plus importante, est mise en évidence d'une part par le refoulement vers le haut des branches terminales de la mésentérique supérieure, d'autre part par le refoulement du tronc des sigmoïdes. Toutes ces tumeurs ne présentent ni néo-vaisseaux, ni anarchie vasculaire. On ne note pas de retour veineux précoce.

Au temps parenchymateux, on ne perçoit qu'une simple accentuation de leur densité. Tous ces caractères semblent préjuger de la nature bénigne de ces tumeurs. Par contre, on ne note aucune des modifications qui révèlent parfois les polypes recto-sigmoïdiens.

- l'artériographie du tronc coeliaque, ne décèle aucune anomalie artérielle. La rate est augmentée de volume, le foie est normal, parfaitement homogène.

Tout au long des délais nécessaires pour cette étude, les masses tumorales grossissaient rapidement pour finalement devenir visibles à jour frisant. Néanmoins, il faut noter que l'évolution n'a peut être pas toujours été aussi rapide, car lorsque le malade est vu pour la première fois en 1967 pour des douleurs abdominales et un météorisme, il est fort possible que se manifestaient déjà des signes d'évolution de ce syndrome de Gardner, l'attention ayant été alors détournée vers une tuberculose pulmonaire.

En vue de procéder à l'ablation du côlon, attitude habituelle dans la polypose recto-colique et éventuellement des tumeurs mésentériques, le malade est confié au Professeur OLIVIER. Une première intervention est réalisée le 14 Novembre 1968 ; on vérifie alors l'existence de nombreuses tumeurs mésentériques volumineuses, adhérentes au grêle qu'elles écrasaient de leur masse. Il en résultait l'impossibilité de les enlever sans être exposé au risque de procéder à l'ablation complète de l'intestin grêle. Or, comme le côlon devait être enlevé en raison de la polypose, l'évolution de cette affection histologiquement bénigne devait aboutir, à bref délai, à une occlusion mécanique au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Il fut alors envisagé de procéder à l'ablation complète du grêle, suivie dans un deuxième temps d'une greffe. Cette intervention fut donc réalisée par le Professeur OLIVIER et

son équipe le 22 Janvier 1969, et consista en une transplantation du territoire mésentérique supérieur avec greffe. Entre les deux interventions, les masses mésentériques avaient encore subi un accroissement très rapide et la malade était depuis quelques jours en état de sub-occlusion avec vomissements, douleurs abdominales et météorisme ; d'autre part, était apparu un nodule de la paroi abdominale dont l'examen histologique a montré qu'il était fait d'une prolifération fibroblastique, peu dense, sans anomalies cellulaires, réalisant l'aspect de tumeurs desmoïdes.

L'évolution post-opératoire dans les premiers jours fut satisfaisante, mais vers le douzième jour apparurent une altération de l'état général et des signes abdominaux qui justifiaient une réintervention le quatorzième jour ; celle-ci révéla qu'il s'agissait de phénomènes de rejet. L'état général du malade resta alors très précaire malgré une thérapeutique médicale importante, et finalement le malade décéda le vingt-sixième jour dans un tableau toxique avec de grandes perturbations biologiques.

En résumé :

l'histoire de notre malade s'est déroulée en deux phases :

- la première a été dominée par la découverte et le traitement d'une tuberculose pulmonaire ; la constatation d'une opacité hilare gauche fit alors passer au second plan les troubles digestifs pour lesquels le malade était entré dans le service ; à savoir des douleurs abdominales accompagnées de météorisme.

- dans la deuxième période, le malade nous revient un an plus tard pour une diarrhée au long cours et la rectoscopie permet de découvrir des polypes d'aspect variable. Le lavement baryté confirme leur extension au côlon et la biopsie rectale vient affirmer la réalité de la polypose diffuse mais actuellement sans caractère de malignité. L'intervention est donc décidée

et le malade est mis en observation dans le service avant d'être passé en chirurgie. C'est alors que l'on découvre une masse sous-ombilicale assez volumineuse, indolore, et extrêmement mobile, vraisemblablement de siège mésentérique. L'association de tumeurs et de polypes nous fait penser au diagnostic de syndrome de Gardner.

Une première intervention chirurgicale vient clore cette période : elle va nous montrer l'existence d'une tumeur envahissant le mésentère de telle façon que son extirpation paraît impossible, c'est alors devant le destin obligatoirement grave réservé à ce malade, que le Professeur Olivier envisage de procéder ultérieurement à une greffe de l'intestin grêle.

Cette seconde intervention allait avoir entre autre l'intérêt de permettre l'étude histologique des tumeurs mésentériques et de nous apporter ainsi la confirmation anatomique de diagnostic du syndrome de Gardner.

II - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE -

A - Etude macroscopique -

La pièce d'exérèse comporte 4 m 20 de grêle et 50 cms de côlon (dimensions sans doute sous-estimées en raison de la rétraction et des déformations). La quasi totalité du mésentère est déformée et occupée par de nombreuses masses tumorales bien limitées, souvent encapsulées, pour la plupart collées aux anses grêles qui serpentent à leur surface. Deux d'entre elles présentent un diamètre de 10 à 15 cms et sont situées le long des dernières anses. On a pu dénombrer 9 nodules d'un diamètre moyen de 6 à 8 cms, étalés le long de la pièce d'exérèse. Une autre tumeur occupe le mésocôlon transverse. La tranche de section de ces tumeurs est fasciculée, parfois semée de plages apoplectiques ailleurs blanc grisâtre. L'adhérence aux anses grêles est souvent

très intime. Après ouverture, la muqueuse ne paraît nulle part ulcérée et la paroi est normale. Les côlons droit et transverse ne présentent que 4 petits polypes pédiculés implantés dans le côlon ascendant et le caecum.

B - Etude histologique -

Sur les multiples prélèvements effectués, la structure est celle d'une prolifération de cellules fusiformes ou étoilées, à noyau souvent clair, allongé ou globuleux, se détachant sur un fond finement fibrillaire. Parfois, les éléments cellulaires sont dissociés par un oedème, réalisant un aspect myxoïde ; en d'autres points, la densité cellulaire est plus importante ; les cellules sont disposées en faisceaux dessinant de larges volutes, mêlées à des fibres collagènes. Les vaisseaux sont nombreux et béants. Il existe des plages d'érythro-diapédèse. On ne note pas de nécrose. Certaines de ces tumeurs sont limitées par une pseudo-capsule, faite d'une condensation de tissu conjonctif ; d'autres sont plus diffuses, infiltrant le tissu adipeux du mésentère. Les rapports avec les anses grêles sont intimes. La muqueuse et la sous-muqueuse sont partout normales ; mais en plusieurs points, la séreuse et les faisceaux les plus externes de la musculature sont dissociés par la prolifération tumorale.

En somme, la structure de ces tumeurs réalise l'aspect de tumeurs desmoïdes, s'inscrivant dans le cadre d'une fibromatose mésentérique.

L'examen anatomo-pathologique vint donc nous confirmer le diagnostic du syndrome de Gardner.

- E T I O L O G I E -

Nous allons étudier successivement les différents caractères étiologiques de cette affection.

a) la fréquence

Classiquement, il s'agit d'une affection rare, mais peut être moins qu'on ne le croyait au début. En effet, l'attention n'a été attirée sur ce syndrome que depuis peu, en particulier en Europe puisque la première observation ne date que de 1961 (DUBARRY - ESQUIROL). D'autre part, bien des cas restent méconnus, car devant un élément isolé de la triade décrite par Gardner, on ne pense pas toujours à rechercher les autres signes. Rappelons que nous avons relevé à peu près 200 cas dans la littérature mondiale.

b) le sexe

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il n'existe pas de prédominance de sexe. Ainsi par exemple, WEARY, en 1964, sur 118 cas qu'il dénombre dans la littérature retrouve :

- 67 hommes
- 50 femmes
- dans une observation le sexe n'est pas précisé.

c) la race

Il ne semble pas y avoir non plus de prédominance raciale ni géographique bien que la majorité des cas ait été publiée par les Américains. Cela est dû au fait qu'ils ont été les premiers alertés par les travaux de Gardner. On retrouve dans la littérature plusieurs cas chez les noirs : ainsi 2 cas de WEARY, le cas de GORDON, le cas de DUNNING.

d) l'âge

Là par contre, il est indiscutable que le syndrome de Gardner est une maladie du jeune, le plus souvent diagnostiqué entre 25 et 30 ans. Chez notre malade, le diagnostic est fait à l'âge de 35 ans.

Les deux extrêmes que nous avons retrouvé dans la littérature sont :

- un cas de TRYGSTAD et WITKOP, qui concernait un enfant de 5 ans.
- le cas de P.ROSS qui concernait un homme de 64 ans.

Comme le disait J.M. BERT, il semble que l'on ait affaire à une affection congénitale, mais qui ne pourrait s'exprimer dans la plupart des cas que 25 ou 30 ans plus tard, par l'apparition de tumeurs bénignes, puis secondairement par la malignité.

e) la génétique

C'est un des principaux caractères de l'affection qui réside dans sa nature héréditaire. Tous les travaux confirment le caractère familial de l'affection et l'existence d'une hérédité mendélienne dominante. Mais si ce fait est bien établi, le mode de transmission n'est pas encore connu ; plusieurs hypothèses à ce sujet sont émises :

- Gardner pense qu'il peut s'agir d'un seul gène dominant incomplet ou peut être de plusieurs gènes distincts mais intimement liés et réunis sur un seul chromosome.

- SMITH pense que le syndrome de Gardner est la manifestation d'une variété de mutations possibles qui pourraient survenir chez tout sujet porteur d'une polypose multiple et estime donc qu'il existe une identité génétique entre le syndrome de Gardner et la polypose familiale ; identité qui serait sous la dépendance d'un gène unique et dominant. La pénétrance de ce gène

serait variable, ce qui pourrait expliquer la présence ou l'absence des différents signes du syndrome. Ainsi il rapporte le cas d'un sujet présentant une polypose multiple et une tumeur desmoïde post-opératoire sans les autres signes ; deux de ses quatre enfants avaient les trois signes caractéristiques.

- WEARY, par ailleurs, ne note pas de différence entre les polypes que l'on observe dans la polypose simple et ceux que l'on observe dans la polypose du syndrome de Gardner tant dans leur distribution que dans leur aspect microscopique.

- Mac KUSIK, par contre, considère que le syndrome de Gardner est sous la dépendance d'un seul gène mais que ce gène est différent de celui de la polypose familiale simple.

- Enfin, GUMPEL et CARBALLO, suggèrent que, chez les membres d'une famille ne présentant pas de signes, le gène pourrait être transmis selon un type récessif.

Quant à nous, nous pensons comme Smith et plusieurs autres auteurs, que le Syndrome de Gardner et la polypose familiale sont à des pôles opposés d'un spectre pathologique produit par un seul gène pléiotrope s'exprimant de façon variable. Ainsi, lorsque la pénétrance du gène varierait, des changements dans les associations pathologiques apparaîtraient, ce qui pourrait expliquer les larges variations et les tableaux plus ou moins complets que l'on trouve rapportés dans la littérature.

Ces caractères génétiques de l'affection ont poussé tout naturellement plusieurs auteurs à faire une étude de la formule chromosomique de leurs malades. Dans tous les cas que nous avons pu relever le cariotype chromosomique était normal. Mais il faut toutefois noter, comme le soulignait J.P.GOVAERTS, que l'absence d'anomalies morphologiques microscopiquement décelables ne permet

pas de contester la nature génétique de l'affection. En effet, seules les malformations chromosomiales sont visibles avec les techniques actuelles.

En ce qui concerne notre malade, des problèmes linguistiques et son isolement du reste de sa famille, ne nous ont pas permis de faire une étude du contexte familial et de rechercher une hérédité.

ETUDE ANATOMIQUE ET CLINIQUE DU SYNDROME DE GARDNER

Nous allons étudier de façon systématique les trois composantes du syndrome, tant sur le plan anatomique que clinique.

I - LA POLYPCOSE RECTO-COLIQUE - =====

C'est l'élément majeur du syndrome en particulier comme nous le reverrons en ce qui concerne le pronostic, l'évolution et le traitement de l'affection.

A - SUR LE PLAN ANATOMIQUE -

Pour bien préciser les caractères de la polypose du syndrome de Gardner, il convient de rappeler les grands traits des trois variétés classiques de polypose intestinale.

- le polype solitaire bénin - facilement curable, siège dans le rectum et le sigmoïde, exceptionnellement plus loin, et n'est donc sans aucun rapport avec le syndrome de Gardner.

- la polypose recto-colique diffuse - de nature familiale et héréditaire, peut couvrir tout le côlon jusqu'à la valvule iléo-caecale, sans intervalle de muqueuse saine ; l'intestin grêle lui même peut être atteint, voire le duodenum et l'estomac. Enfin, la dégénérescence est inévitable.

A cette forme de polypose diffuse généralisée, s'oppose une forme très rare, non familiale, de polypose diffuse segmentaire, mais il est très difficile de rejeter l'hypothèse qu'il s'agisse du début d'une forme généralisée.

- la polypose recto-colique multiple - comporte deux variétés : la polypose multiple disséminée, et la polypose segmentaire.

= la première n'est pas toujours aisée à distinguer cliniquement de la forme diffuse ; des cancérisations secondaires sont possibles.

= la seconde est une maladie rare, non familiale, touchant surtout le rectum et le sigmoïde, plus rarement le côlon gauche, exceptionnellement le reste du côlon.

Dans ces deux formes, on observe des intervalles de muqueuse saine entre les différents polypes. La cancérisation est possible, et là aussi, on est jamais certain qu'une affection limitée ne puisse être le premier temps d'une forme diffuse.

En regard de ces deux formes classiques, la polypose du syndrome de Gardner comporte le pronostic grave de la polypose multiple disséminée, à savoir la dégénérescence maligne secondaire, mais elle se rapproche de la forme segmentaire dans sa moindre étendue en général.

- LES POLYPES - macroscopiquement, ils peuvent présenter tous les aspects morphologiques que l'on décrit comme les différentes variétés du polype solitaire.

= les polypes pédiculés, sont d'allure régulière, parfois lobulés, de couleur rouge vif ou framboisée, coiffant un long pédicule triangulaire dont le sommet répond à l'insertion du polype, la base étant largement implantée sur un pli transversal de la paroi colique.

= les polypes sessiles, sont de plus petite taille, parsemant la muqueuse sur laquelle leur coloration claire les fait à peine ressortir.

= les polypes vilieux, plus volumineux, ont une surface un peu grenue, constituée de franges accolées.

histologiquement on distingue :

- les polyadénomes bénins sans dédifférenciation -

Il s'agit d'une prolifération de tubes glandulaires dont la morphologie est strictement normale. Le stroma est pauvre, souvent inflammatoire, peu congestif. Les mitoses sont rares.

- les polyadénomes bénins avec dédifférenciation -

Les tubes sont nettement plus basophiles et ont perdu leur pouvoir mucosecreteur. Les mitoses sont souvent nombreuses mais régulières. A la limite, certains polypes totalement dédifférenciés présentent des anomalies cytologiques les rapprochant du " cancer in situ ".

- les polyadénomes villex -

Ils sont souvent très dédifférenciés et se sont avérés être de pronostic plus péjoratif. Le caractère particulièrement villex pourrait en être responsable.

- les carcinomes -

Au stade I - le cancer est évident par ses caractères d'anomalie structurale, aussi bien que par les signes cytologiques de malignité. Cependant, il reste limité à la muqueuse, sans dépasser la musculaire muqueuse.

Au stade II - le cancer atteint l'axe du polype et envahit le pédicule.

- Enfin le cancer in situ - c'est le stade purement cytologique du cancer. Cependant, comme nous l'avons déjà souligné, il est difficile de définir la limite entre une dédifférenciation totale avec quelques anomalies et le cancer in situ.

Dans le syndrome de Gardner, les polypes sont variables tant dans leur nombre - de quelques uns à plusieurs milliers - que dans leur taille et dans leur nature macroscopique et histologique avec le plus souvent coexistence de plusieurs types.

Ils sont inégalement répartis sur l'ensemble du recto-côlon, n'occupant en principe que celui-ci. Cependant, plusieurs cas d'association avec des polypes de l'intestin grêle et du duodenum ont été décrits (GUMPEL et CARBALLO, SHIFFMAN, THOMFORD). Par contre, l'hyperplasie lymphoïde de l'iléon terminal, simulant l'apparence de polypes, n'est pas rare.

Le caractère principal de ces polypes est leur potentiel dégénératif, ce qui a d'ailleurs incité les auteurs anglo-saxons à ranger cette polypose dans le cadre général des polyposes familiales pré cancéreuses :

- SIGUIER, dans sa publication de 1963, note 34 dégénérescences, dont 18 qui se terminent par la mort.

- Selon GUMPEL et CARBALLO, la proportion de tumeurs malignes chez des patients porteurs d'une polypose familiale et vus pour la première fois approcherait 40%.

- D'après WEARY, la dégénérescence secondaire des polypes surviendrait dans 40 à 45% des cas, et si l'on exclut les cas de polypose diagnostiqués avant 20 ans, ce pourcentage atteindrait 53%.

Enfin il semble que cette dégénérescence soit plus tardive dans le syndrome de Gardner que dans la polypose familiale simple.

B - SUR LE PLAN CLINIQUE -

La polypose est habituellement relativement asymptomatique, du moins au début.

Parfois, elle est latente et n'est découverte qu'au lavement baryté et à la rectoscopie pratiqués devant l'existence de tumeurs cutanées.

Ailleurs, elle se traduit par de la diarrhée, des douleurs abdominales, et des rectorragies :

- la diarrhée est plus ou moins importante. Elle peut s'accompagner d'émission de glaires. Un syndrome dysentérique avec épreinte, tenesme, peut se voir, surtout dans les gros polypes du recto-sigmoïde ; il est parfois dû à l'infection surajoutée. Il peut également exister une forte réaction hémorroïdaire qui peut fausser le diagnostic étiologique.

- les douleurs abdominales : elles sont soit permanentes à type de pesanteur, soit le plus souvent paroxystiques à type de coliques.

- les rectorragies : signe de grande valeur dans l'orientation du diagnostic, sont parfois occultes, le plus souvent manifestes, et plus ou moins abondantes.

L'état général est souvent bien conservé ; parfois, il existe une asthénie, un amaigrissement ou une anémie par troubles hydro-ioniques et par pertes protidiques dûs à la diarrhée et aux rectorragies. Une colite surajoutée peut se voir, expliquant la possibilité d'une fièvre au long cours.

L'examen clinique de l'abdomen est en général négatif. Le toucher rectal peut laisser inaperçus les petits polypes disséminés mais il permet de toujours sentir les gros polypes et de suspecter parfois la dégénérescence de certains d'entre eux.

Il est donc souvent nécessaire de s'aider des examens complémentaires que sont :

- la rectoscopie qui permet de voir le siège, le nombre, le caractère des polypes, et surtout de pratiquer une biopsie.

- le lavement baryté qui va compléter la rectoscopie en visualisant les polypes haut situés dans l'ampoule et sur le cadre colique. Il doit être effectué avec une technique rigoureuse :

on peut employer le tanin, qui diminuant la sécrétion muqueuse permet une fixité plus étroite du produit opaque sur la muqueuse, dont il dessine la structure en couches minces.

on peut aussi employer la méthode du double contraste qui permet la mise en évidence des petites lésions polypoïdes de la muqueuse colique.

Certains auteurs préfèrent l'utilisation de certains rayons suffisamment durs pour traverser l'ombre du lavement opaque.

Quoiqu'il en soit, le lavement baryté devra toujours être précédé d'une bonne préparation du malade et complété par un transit par voie haute à la recherche d'autres localisations.

II - LES TUMEURS DES TISSUS MOUS -

=====

Elles sont fréquentes et d'une grande variété.

a) les tumeurs sous-cutanées

Il s'agit en règle de fibromes, de lipomes, de masses conjonctives mal définies, de kystes sébacés et surtout de kystes épidermoïdes.

Nous avons cependant retrouvé dans la littérature quelques manifestations cutanées inhabituelles :

- ainsi GARDNER rapporte un cas de trichoepitheliome.

- PIFFARETTI et FORCLOU ont observé chez l'un de leurs malades une tumeur cutanée qui s'est avérée être histologiquement un épithélioma calcifié de Malherbe, formation tumorale d'évolution bénigne, malgré son nom.

- enfin récemment, LABOUCHE nous rapporte le cas d'une volumineuse tumeur pédiculée, appendue au tégument fessier, grossièrement quadrilatère, aplatie en galette, mamelonnée et de couleur rosée ; l'histologie a révélé qu'il s'agit d'une formation conjonctive bénigne, type fibrome.

Le nombre de ces tumeurs cutanées est extrêmement variable ; il n'existe aucune corrélation entre ce nombre et la gravité de l'affection. La même variabilité s'observe pour la taille qui est parfois très volumineuse.

Elles sont indolores et peuvent être mobiles ou adhérentes au plan profond. Fibreuses ou kystiques selon leur nature histologique, plusieurs variétés peuvent exister chez un même malade.

Nous n'avons retrouvé aucun cas de dégénérescence secondaire dans toute la littérature.

Elles se localisent au niveau du cuir chevelu et de la face, entraînant toujours des déformations assez évidentes, ce qui très souvent sera un des premiers signes amenant le malade à consulter d'autant qu'en général elles précèdent les manifestations de la polypose recto-colique de 10 à 15 ans. Ainsi, dans plusieurs observations, la polypose a été découverte parce que l'on a eu le soin de pratiquer un lavement baryté et une rectoscopie devant l'existence de telles tumeurs.

*

*

*

b) deux variétés de tumeurs fibreuses sont particulièrement intéressantes à étudier : ce sont les tumeurs desmoïdes et les tumeurs mésentériques.

1) les tumeurs desmoïdes

Il s'agit de tumeurs conjonctives, de structure histologique bénigne, mais non encapsulées, infiltrant les tissus voisins, récidivant sur place en cas d'exérèse.

A la coupe, elles sont fermes, crissant sous le couteau, de teinte nacrée, ressemblant à un ligament articulaire, d'où le nom de " tumeurs desmoïdes " introduit par J. MULLER en 1838 (en grec : desmos = ligament)

Histologiquement, elles varient d'une structure relativement acellulaire, composées de fibres collagènes immatures à des masses richement cellulaires, ressemblant alors à un fibrosarcome, dont elles diffèrent cependant dans le fait qu'elles ne sont jamais encapsulées, qu'il n'existe jamais de mitoses anormales et qu'elles surviennent le plus souvent après une inter-

vention chirurgicale. Elles correspondent au fibrome envahissant de LECENE et de LAMARE à évolution plus ou moins rapide.

Dans quelques observations, il est fait mention de fibrosarcomes ; Gardner emploie ce terme dans 3 cas pour décrire une lésion bien déterminée ne métastasait pas et susceptible de se développer progressivement. En fait, il semble qu'il s'agisse de tumeurs desmoïdes qui ont acquis un tel développement qu'elles envahissent les structures vitales et peuvent entraîner la mort.

Le siège de prédilection de ces tumeurs desmoïdes est la face postérieure du muscle grand droit de l'abdomen, survenant chez la femme enceinte après une ou plusieurs gestations mais aussi et surtout après traumatisme ou intervention chirurgicale sur la cicatrice opératoire.

Elles sont assez fréquentes : W.SMITH, dans une étude portant sur 201 malades atteints de polypose multiple et vus à la MAYO CLINIC entre 1933 et 1956, a pu noter que sur 150 malades opérés et suivis assez longtemps par la suite, 8 ont fait au niveau de leur cicatrice opératoire des nodules avec de véritables masses tumorales. Dans 5 cas, il s'agissait de tumeurs desmoïdes.

Cet auteur cite la fréquence des tumeurs desmoïdes comme étant de 0,03% dans la population générale, de 4% chez des malades présentant une polypose familiale. SIGUIER en retrouve 15 fois sur 97 dans le syndrome de Gardner.

La survenue de ces tumeurs desmoïdes semble pouvoir être expliquée :

- d'une part, par une théorie traumatique, bien que certaines de ces tumeurs surviennent de façon première.

- d'autre part, par une théorie endocrinienne, ainsi LIPSCHUTZ & coll. ont montré en 1942 que ces tumeurs de type fibreux peuvent être produites chez un cochon-d'inde par l'administration d'oestrogènes.

- mais leur association à une polypose familiale suggère un troisième facteur probablement génétique.

Quoiqu'il en soit, aucune théorie précise sur l'étiologie de ces tumeurs n'a été établie jusqu'à ce jour.

2) les tumeurs abdominales

Ce sont une des particularités les plus notables de l'affection non pas tant les tumeurs rétro-péritonéales à type de léiomyome, que les tumeurs intra-mésentériques. Ces tumeurs, réalisant ce que l'on appelle une fibromatose mésentérique, sont assez fréquentes au cours du syndrome de Gardner.

SIMPSON a particulièrement étudié ce problème : son étude porte sur 22 cas, 15 cas publiés dans la littérature et 7 cas personnels qu'il trouve dans une série de 280 malades vus à la MAYO CLINIC entre 1943 et 1959. Dans 13 cas sur 22, d'autres signes du syndrome étaient présents : 4 tumeurs desmoïdes, 4 kystes épidermoïdes, 3 ostéomes, 2 fibromes sous-cutanés, un lipome.

Ces tumeurs surviennent le plus souvent après une intervention chirurgicale. L'intervalle entre l'intervention et la découverte de ces tumeurs varie de 3 mois à 5 ans, en moyenne 1 à 3 ans, ce fut le cas 15 fois sur 22 dans la statistique de SIMPSON.

Cette intervention est le plus souvent une recto-colectomie totale ou subtotalaire, et l'on peut se demander si

la suppression de tumeurs épithéliales ne confèrerait pas aux tissus conjonctifs un potentiel prolifératif de substitution.

Néanmoins, dans plusieurs observations, les tumeurs abdominales étaient d'emblée associées à la polypose avant toute intervention. Ce fut le cas pour notre malade.

Ces tumeurs ont en général un aspect bénin, type fibrome, et se développent aux dépends de la paroi du grêle, infiltrant le mésentère sans atteindre la paroi intestinale. THOMAS cependant relève un cas, qui semble d'ailleurs unique, d'un malade dont la tumeur mésentérique avait envahi la paroi intestinale.

L'évolution de ces masses est variable : le plus souvent elle est lente et SIMPSON nous rapporte que chez un de ces malades la masse ne s'était pas modifiée entre deux interventions pratiquées à deux ans d'intervalle par le même chirurgien. Ce ne fut pas le cas de notre malade chez qui les masses mésentériques subirent un accroissement très rapide tant avant la première intervention qu'entre les deux interventions. D'autre part, si ces tumeurs sont extirpées chirurgicalement, elles récidivent souvent après exérèse.

Enfin, l'étude de ces tumeurs est d'un grand intérêt dans le fait que, malgré leur nature bénigne et leur radiosensibilité, dans la plupart des cas, elles vont parfois dominer le pronostic vital, aux dépends des tumeurs épithéliales, par le risque d'occlusion mécanique irréversible liée à leur siège et à leur volume.

Ce fut le cas du malade de SIGUIER et CORDIER, d'un des malades de SIMPSON, du malade de VERDURON, pour qui s'ajoutaient des signes de compression de l'uretère et de la voie biliaire principale.

Ce fut également le cas pour notre malade.

Ces tumeurs abdominales s'apparentent donc aux tumeurs desmoïdes et ainsi, STOUT propose de classer sous le nom de fibromatose :

- les tumeurs desmoïdes,
- les cheloïdes,
- la maladie de Dupuytren,
- les fibromatoses mésentériques,
- la maladie de Peyronie.

Ceci permettrait peut être d'expliquer la multitude des localisations chez certains malades.

* *

*

III - LES TUMEURS OSSEUSES - =====

Elles sont très fréquentes au cours du syndrome de Gardner.

Les anomalies osseuses les plus typiques sont des ostéomes
Ce sont des tumeurs toujours bénignes consistant en une prolifération osseuse de taille variable.

Uniques ou multiples ils sont souvent perceptibles ou palpables, mais toujours visibles pour les radiographies.

Ce sont surtout des ostéomes de la face intéressant

avec prédilection la mandibule, se développant alors à l'angle de la mâchoire. Les os du crâne sont également souvent atteints, en particulier le frontal ; ils réalisent quelquefois la déformation caractéristique du " léontiasis ossea ".

Selon la localisation de ces ostéomes, on peut observer des signes cliniques particuliers tel un cas décrit par Gardner avec diplopie et protusion du globe oculaire par ostéome du sinus ethmoïde ; plus récemment, P. BREGGAT et H. HAMARD ont observé une exophtalmie unilatérale en rapport avec un volumineux ostéome de la partie postéro-interne de l'orbite, se projetant au niveau du sinus sphénoïdal sur les radiographies.

Au niveau des membres, les ostéomes sont plus rares. Il s'agit le plus souvent d'exostoses et l'on constate souvent radiologiquement un épaississement irrégulier du cortex. Celui-ci est parfois peu important par rapport à l'augmentation de la région où siège l'os atteint, qui serait dûe à un développement du tissu conjonctif des parties molles.

On peut également observer ce type de lésion au niveau des os plats, en particulier au niveau des côtes.

Les atteintes vertébrales sont rares, bien que CHOLETTE et BAUDET aient rapporté un cas avec des images de lésion bénigne au niveau du rachis et du bassin, ayant d'abord été interprétées comme des métastases d'un carcinome rectal.

Dans le cadre de l'atteinte osseuse, on a également décrit :

- une cypho-scoliose,
- un varus des avant-bras (COURTY et NGHIEM-TOAN)

- une spina-bifida mineure (COURTY et NGHIEM-TOAN)

- enfin DUBARRY et ESQUIROL ont affirmé la fréquence de l'hypocratisme digital ; on ne retrouve pas dans la littérature la mention de pareille concomitance.

La date d'apparition de ces tumeurs osseuses est variable, mais tout comme les tumeurs sous-cutanées, elle précèdent en général les manifestations de la polypose recto-colique et constituent donc un bon signe clinique d'appel. Néanmoins, ces lésions de surface, osseuses et cutanées, sont très courantes dans la population générale et il est impossible d'entreprendre une exploration complète chez tous ces patients, aussi SMITH a-t-il proposé, en 1958, certains critères justifiant cette exploration. Ce sont :

- une distribution familiale des lésions.
- un nombre excessif de ces lésions.
- un développement proéminent de lésions kystiques au niveau de la face et des extrémités.
- association de tumeurs cutanées et d'ostéomes, palpables ou radiologiquement visibles.
- ostéomes multiples associés à des anomalies dentaires.
- découverte d'un autre signe du syndrome chez un malade présentant des troubles digestifs ou une anémie inexpiquée.

Enfin récemment, un auteur américain, FADER, a insisté sur la fréquence des anomalies dentaires. Il est intéressant de noter qu'il en était déjà fait mention par FITZGERALD en 1943, puis WEINER et COOPER en 1950, et GARDNER en 1952 retrouve des dents surnuméraires, des odontomes et des kystes dentaires dans 7 de ses cas.

Il s'agit le plus souvent de dents incluses et surnuméraires qui peuvent être détectées par des radiographies.

Selon FADER, la gravité du pronostic de l'affection serait parallèle à leur nombre.

ETUDE NOSOLOGIQUE DU SYNDROME DE GARDNER

Du point de vue nosologique, il faut considérer :

- I - les rapports de la polypose du syndrome de Gardner avec la polypose en général, problème déjà étudié.
- II - les limites et le contenu du syndrome car on peut être tenté d'élargir trop généreusement son cadre et d'y inclure des formes trop incomplètes qui ont fait l'objet de plusieurs publications :

a) précisons d'abord la place du syndrome de Gardner par rapport aux autres affections familiales et héréditaires comportant des polypes intestinaux :

- la polypose recto-colique diffuse est faite de lésions tapissant presque toujours la totalité de la muqueuse recto-colique d'une nappe de polypes, ne laissant pratiquement aucun intervalle de muqueuse saine. Sa grande extension et son caractère isolé la font donc distinguer du syndrome de Gardner si riche en manifestations diverses ; tandis que les deux affections se rapprochent l'une de l'autre par leur commune tendance à la dégénérescence maligne.

- le syndrome de PEUTZ-JEGHERS est caractérisé par l'association d'une polypose à une lentiginose mélanique péri-orificielle. Mais dans cette forme la polypose intéresse non seulement le côlon et le rectum, mais déborde sur l'iléon, le jejunum voire le duodénum et l'estomac. La tendance à la dégénérescence est bien moindre que dans la forme de polypose diffuse, bien qu'elle soit toujours à redouter. Elle n'en permet pas moins de se borner à une chirurgie limitée visant les polypes chaque fois qu'ils sont découverts. Enfin, le mode héréditaire est différent de celui du syndrome de Gardner : il est

du type le plus simple à dominante monomérique simple.

Le syndrome de Gardner se rapproche donc de la polypose diffuse par son haut potentiel dégénératif et sa stricte localisation recto-colique ; par contre, il se rapproche du syndrome de PEUTZ-JEGHERS par l'aspect anatomique des lésions disséminées mais laissant entre elles des intervalles de muqueuse saine.

En fait comme souvent :

- on a décrit des localisations sur l'intestin grêle dans le syndrome de Gardner. Il a même été observé des cas de polypes dégénérés au niveau du grêle.

- et à l'inverse la dégénérescence dans le syndrome de PEUTZ-JEGHERS bien que rare est possible.

* *

*

b) le problème est différent en ce qui concerne les formes cliniques avec certaines localisations en plus ou en moins.

1 - l'affection décrite par DEVIC et BUSSY en 1912 est considérée par plusieurs auteurs (en particulier Dubarry et Esquirol) comme une forme plus complète du syndrome de Gardner aussi proposent ils d'attacher le nom des deux auteurs lyonnais à l'affection, qui deviendrait le syndrome de GARDNER-DEVIC-et-BUSSY.

Bien qu'il nous paraisse vraisemblable qu'il s'agisse bien de la même maladie, il faut remarquer que, outre le fait que la polypose y est plus disséminée, la notion de caractère héréditaire n'y a pas été étudiée. Il convient donc de laisser à Gardner tout le mérite d'avoir isolé non seulement les lésions anatomiques mais d'en avoir donné le lien en soulignant le caractère génique héréditaire de l'affection. Lui seul est le trait d'union entre toutes les tumeurs du syndrome de Gardner qui peuvent provenir des trois feuilletts embryonnaires : ectoderme pour les lésions cutanées, mais surtout mésoderme avec prédominance d'atteinte du mésenchyme, et enfin endoderme dont dérive la polypose.

2 - l'atteinte endocrinienne dans le syndrome de Gardner est rare ; nous avons relevé :

- un goitre et un adénome cortico-surrénalien dans l'observation de Devic et Bussy.

- un adénome médullo-surrénalien dans l'observation de Mac Donald.

- une atteinte ovarienne dans l'observation de Siguier et Cordier.

- une acromégalie liée à un adénome hypophysaire dans l'observation de Gadrat.

3 - On peut enfin remarquer que le syndrome de Gardner est assez souvent incomplet dans sa sémiologie.

Tel fut le cas de notre malade où manquaient en particulier les lésions osseuses ; quant au caractère familial si important dans cette affection, nous avons été malheureusement dans l'impossibilité de l'étudier et ne pouvons donc ni l'affirmer, ni l'éliminer.

Certains auteurs ont discuté l'opportunité d'inclure ces formes incomplètes dans le syndrome de Gardner. On peut en effet se demander s'il ne s'agit pas parfois d'affections différentes. Thomas, en 1968, a donc proposé que les cas de syndrome de Gardner authentiques répondent à l'un de ces deux critères :

- la triade existe avec ou sans contexte familial.

- il existe au moins deux signes associés à un contexte familial.

Nous pensons que dans la plupart des cas il s'agit bien d'un syndrome de Gardner incomplet ; ces formes pouvant être expliquées, comme nous l'avons déjà dit, par une variabilité de la pénétrance du ou des gènes responsables de l'affection.

*

*

*

VOLUTIVITE ET PRONOSTIC

I - Ils sont essentiellement conditionnés par la tendance dégénérative des polypes.

La polypose, dans le syndrome de Gardner, réalise bien un état de précancérose :

- Gumpel et Carballo trouvent que la proportion de tumeurs malignes chez des patients ayant une polypose familiale, approche 40% lorsque ces malades sont vus pour la première fois pour des troubles digestifs.

- Weary, en 1964, sur 118 cas, retrouve 40% de transformation maligne des polypes, et comme nous l'avons déjà dit, si l'on excepte les cas diagnostiqués avant l'âge de 20 ans, ce pourcentage est de 53%.

- Siguier, en 1963, note 30 fois sur 97, une néoplasie digestive parmi lesquelles on note 16 décès.

Les polypes apparaissent en moyenne vers l'âge de 20 ans bien que cette polypose se manifeste habituellement vers la fin de la trentaine et l'âge moyen auquel on trouve une dégénérescence est de 40 ans. Comme le disait Mayo, chaque sujet qui est atteint de polypose familiale a toutes les chances de faire un cancer recto-colique avant 50 ans.

Cette dégénérescence maligne porte le plus souvent sur un polype d'une certaine dimension. Il est rare de trouver des polypes cancérisés de moins d'un centimètre de diamètre.

Le siège du polype dégénéré est assez souvent le côlon gauche et le rectum, mais ce n'est pas obligatoire, et la dégénérescence peut siéger n'importe où sur le cadre colique, parfois en plusieurs endroits.

Dans cette tendance évolutive, la polypose du syndrome de Gardner se rapproche de la polypose diffuse.

* *

*

II -

Bien que les tumeurs conjonctives ne dégénèrent pas tout en étant souvent récidivantes, elles peuvent, comme nous l'avons vu, poser de gros problèmes tant par leur siège intra-mésentérique que par leur volume, et menacer le pronostic vital.

En effet, dans plusieurs cas, dont le nôtre, l'évolution a été fatale non pas à cause de l'évolution maligne des tumeurs épithéliales, mais par le développement des tumeurs intra-mésentériques aboutissant à une occlusion mécanique inévitable.

II -

En regard de ces risques évolutifs, il est bien évident que l'on doit s'attacher au diagnostic précoce du syndrome de Gardner et savoir poser des indications thérapeutiques parfois lourdes de conséquences, mais évitant au malade une issue fatale dans un délai plus ou moins long.

CONDUITE A TENIR

I- Le problème thérapeutique est évidemment dominé par le traitement de la polypose recto-colique. On dispose pour cela de plusieurs méthodes.

A - LES METHODES -

a) médicales

=====

ne sont que des méthodes palliatives et adjuvantes des méthodes chirurgicales.

b) la physiothérapie

=====

- la radiothérapie, n'est qu'une méthode palliative à utiliser lorsque des indications chirurgicales ne peuvent être posées pour raisons diverses (sujets tarés, fatigués, cas inopérables) ou lorsqu'il existe des tumeurs, en particulier intra-mésentériques, radiosensibles ; on l'emploie alors en pré, ou post-opératoire.

Ainsi Siguier, en 1963, devant l'importance de la fibromatose mésentérique de son malade, eut recours à la radiothérapie, le malade était revu en 1964 avec un état satisfaisant, mais en 1965 les masses avaient encore augmenté de volume une nouvelle radiothérapie fut alors entreprise sans grande espérance.

Pour notre malade, la non radiosensibilité des tumeurs mésentériques nous empêcha d'avoir recours à cette méthode.

- l'électro-coagulation, ne peut être appliquée

qu'aux lésions visibles à l'oeil nu et sur un segment limité ; elle est surtout employée comme méthode associée à l'exérèse chirurgicale dans les méthodes dites mixtes à titre pré, per, ou post-opératoire.

c) chirurgicales

=====

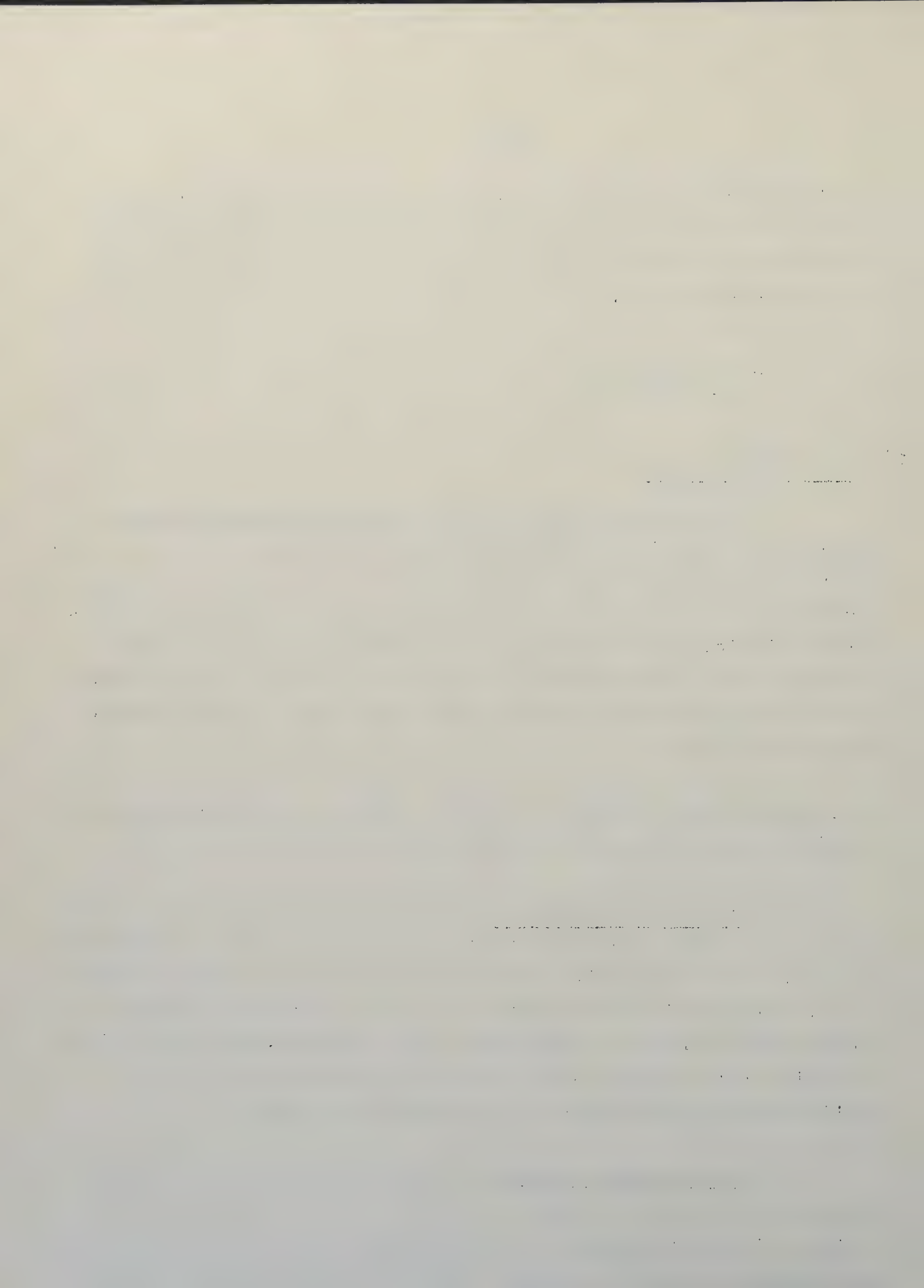
1) Les exérèses larges

L'intervention idéale, est la coloprotectomie totale qui met à l'abri de la dégénérescence néoplasique et de la récurrence locale des polypes, mais il s'agit d'une grosse intervention, choquante, laissant une iléostomie abdominale définitive, parfois difficilement supportée par le malade tant sur le plan physique que psychologique, d'autant qu'il s'agit le plus souvent d'un sujet encore jeune, voire très jeune, et en pleine santé apparente.

On peut utiliser d'autres méthodes, qui tout en permettant une exérèse assez large, sont moins mutilantes, ce sont :

- la recto-colectomie, où après ablation du côlon et du rectum, le canal anal est laissé en place et permet le rétablissement de la continuité, soit en anastomosant l'iléon au canal anal (iléostomie anale) soit en abaissant l'iléon à travers le canal anal (intubation transanale de l'iléon). Mais cette intervention laisse parfois des séquelles fonctionnelles à type d'incontinence par perte de la sensibilité anale.

- la colectomie totale, assure une continence sphinctérienne mais laisse en place le rectum avec ses polypes et le risque de dégénérescence ; c'est pourquoi cette méthode est le plus souvent complétée par une électro-coagulation des polypes



soit par l'anus, soit par la tranche de section, soit par ouverture temporaire longitudinale du segment restant. Ainsi sont nées les méthodes mixtes électro-chirurgicales. Ces méthodes, bien que présentant de gros avantages pour le malade, n'excluent pas une récurrence locale des polypes et le risque de dégénérescence sur le segment restant, d'où nécessité de contrôles rigoureux et fréquemment répétés, l'électro-coagulation étant de nouveau employée en cas de récurrence des polypes.

2) Les exérèses localisées

C'est à dire les colectomies segmentaires, sont très discutables dans leur principe même, car elles sont fondées sur la possibilité de la retrocession des polypes sur les segments coliques conservés et sur le fait que la dégénérescence porte surtout sur des polypes d'une certaine dimension. La regression spontanée des polypes sur segment colique restant a été constatée par plusieurs auteurs (Welti et Huguenin, Cole et Holden, Thomas)

Plusieurs hypothèses ont été invoquées pour expliquer cela :

- la colectomie ferait disparaître un facteur irritatif.
- le liquide iléal serait toxique pour les polypes.
- l'ischémie relative du segment conservé pourrait jouer un rôle.

mais à ces arguments on peut répondre que la regression spontanée des polypes est bien incertaine, qu'une polypose diffuse segmentaire est souvent une polypose totale en puissance, et que la dégénérescence peut atteindre n'importe quel polype.

Quoiqu'il en soit, ces méthodes exigent, bien entendu, une surveillance très stricte des malades.

B - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES -

Lilienthal réalise en 1901 la première iléosigmoïdostomie au cours d'une polypose.

Lockhart-Mummery en 1918, propose en plus, l'électro-coagulation des polypes et l'anastomose iléo-rectale comme traitement définitif de la polypose multiple.

La première colectomie totale est réalisée en 1926 par Coffey.

Actuellement :

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que le malade doit subir une colectomie dès que le diagnostic est posé.

Cependant, la discussion est de savoir quel type de colectomie pratiquer : totale, ou subtotale ?

Certains pensent que le risque de dégénérescence sur le segment restant est suffisamment grand pour imposer une colectomie totale. D'autres ont l'opinion inverse.

Il est très difficile de connaître la véritable fréquence de dégénérescence sur le segment restant :

- EVERSON et ALLEN sur 112 cas de polypose familiale publiés en 1954, et pour lesquels on avait pratiqué une colectomie subtotale avec électro-coagulation des polypes restants, ont noté l'apparition de cancer sur le segment restant dans 12 cas. Mais sur ces 12 cas, 6 seulement avaient été régulièrement suivis et ont développé un cancer dans un délai de 1 à 4 ans après l'intervention.

- SMITH et JACKMAN, sur une série de malades suivis suffisamment longtemps après l'intervention notent que le pourcentage

de dégénérescence sur le segment restant est :

- de 30% pour les malades opérés avant 1940
- de 15% pour ceux opérés entre 1940 et 1945
- de 10% seulement pour ceux opérés entre 1945 et 1950

Il est donc très difficile d'apprécier cette fréquence, ce qui est pourtant de première importance.

Il semble qu'à l'heure actuelle, la tendance aille vers la colectomie subtotale avec conservation du rectum et fulguration des polypes restants. Néanmoins, cette indication doit être posée en fonction de certains critères :

= absence de cancer du rectum ou du côlon.

= que le nombre des polypes dans la portion restante ne soit pas trop grand et que ceux-ci puissent être facilement électro-coagulés.

= que le patient puisse être suivi régulièrement, si possible tous les trois ou six mois, et que l'on puisse procéder à la fulguration de nouveaux polypes.

= que pour cela le segment restant puisse être facilement examiné par voie endoscopique.

= Enfin, la possibilité de cancer in situ, non reconnu, avant l'intervention, est un point important du problème, bien que la plupart du temps les polypes qui dégénèrent ont au moins 5 mm à 1 cm de diamètre et peuvent par conséquent être facilement vus, biopsés et détruits, et que d'autre part, comme nous l'avons déjà signalé, la régression spontanée de polypes sur segment restant après colectomie subtotale est possible.

Cette méthode semble donc, à l'heure actuelle rallier la majorité des suffrages ; elle confère au malade un confort qui n'est pas négligeable, d'autant qu'il s'agit souvent de sujets jeunes. Cependant, certains auteurs ne partagent pas cette opinion :

- Ainsi, OLDFIELD pense qu'en plus du risque de dégénérescence, l'électro-coagulation des polypes peut produire des cicatrices et des adhérences.

- RAVITCH, lui, suggère la colectomie avec iléostomie anale et ablation de la muqueuse rectale toute entière par voie endoscopique ; cette méthode ayant l'avantage de la colectomie totale tout en conservant une certaine continence, mais cela n'est pas toujours vérifié, et BOEHME lui, préfère l'iléostomie terminale abdominale invoquant la fréquence élevée des incontinences avec cette méthode.

Quoiqu'il en soit, il faudra toujours tenir compte également de l'âge du sujet, de son état général, et surtout de son contexte psychologique. Il s'agit en effet d'une décision grave pour le malade que l'on devra prendre en lui exposant les avantages et les inconvénients de la méthode choisie, et toujours en libre accord avec lui.

III - En ce qui concerne les autres tumeurs, le traitement est peu discuté.

1) pour les tumeurs cutanées et osseuses, ce n'est en règle qu'une question d'esthétique : on les respecte si elles sont nombreuses et de volume modéré ; on peut les enlever si leur nombre est restreint ou si elles atteignent une certaine taille.

2) les tumeurs desmoïdes, elles, devront être enlevées assez largement, pour éviter les récurrences fréquentes.

3) quant aux tumeurs intra-abdominales, et en particulier mésentériques, il est courant de les enlever chirurgicalement. En cas d'impossibilité (tumeurs trop volumineuses) on peut recourir à la radiothérapie.

En fait, en raison des récurrences fréquentes de ces tumeurs, il semblerait préférable d'être assez peu interventionniste ou du moins, en cas d'intervention, de les enlever complètement.

*

*

*

C O N C L U S I O N S

1 - Le syndrome décrit par Gardner en 1953 est tout à fait remarquable par ses lésions anatomiques à savoir l'association d'une polypose recto-colique à des tumeurs d'origine ecto et mésodermique, et par son caractère familial et héréditaire lié à une altération génique autosomique dominante.

2 - Il s'agit d'une affection assez rare puisque nous n'avons retrouvé qu'environ 220 cas dans toute la littérature.

3 - Le tableau complet du syndrome de Gardner n'est pas toujours réalisé ; on peut observer des formes incomplètes, tel a été le cas du malade qui a fait l'objet de cette étude : il s'agissait d'un nord-africain de 33 ans qui présentait une polypose recto-colique, des tumeurs mésentériques très importantes et une tumeur desmoïde apparue sur la cicatrice opératoire entre deux interventions pratiquées à deux mois d'intervalle. Nous n'avons malheureusement pu faire une étude du contexte familial et préciser le caractère héréditaire si important, en raison de l'isolement du malade et de problèmes linguistiques.

4 - Le pronostic de cette affection demeure sévère par le risque de dégénérescence cancéreuse des polypes avec cette aggravation supplémentaire qu'apporte parfois l'existence de tumeurs mésentériques.

5 - C'est dire tout l'intérêt pratique de savoir reconnaître précocement cette affection. Ainsi la découverte de tumeurs ecto et mésodermiques devra faire rechercher une polypose digestive. Inversement, on procèdera à l'examen complet de tout

malade atteint de polypose ou de tout membre d'une famille sujette à cette affection. Dans certains cas, en particulier dans la recherche des tumeurs abdominales, on pourra faire appel à des techniques radiologiques modernes comme l'artériographie sélective qui a été employée, pour la première fois dans un cas de ce genre, dans notre observation. On peut de la sorte mettre en évidence plusieurs masses mésentériques et préciser leurs caractères.

C'est ainsi qu'une meilleure connaissance des faits peut favoriser la découverte de cas incomplets, comme notre observation en est un bel exemple.

6 - Le problème thérapeutique est dominé par la polypose recto-colique justifiant dans tous les cas une colectomie, qui, le plus souvent en l'absence de signes de dégénérescence, sera subtotale, complétée alors par une électro-coagulation des polypes restants et suivie d'une surveillance étroite et prolongée.

7 - Exceptionnellement, l'impossibilité de pouvoir procéder à l'ablation des tumeurs mésentériques et la non radiosensibilité de celles-ci, peuvent amener à recourir à des thérapeutiques inhabituelles, telle la greffe totale d'intestin grêle, qui fut réalisée pour notre malade par le Professeur OLIVIER et son équipe, cette intervention étant la première de ce type réalisée en Europe, et l'une des premières dans le monde.

8 - Au prix d'un diagnostic précoce, d'un traitement rapide et bien adapté, et d'une surveillance rigoureuse, le syndrome de Gardner semble pouvoir bénéficier d'un meilleur pronostic.

B I B L I O G R A P H I E

1. BENNET RC. et PEACH B. - Tumeur desmoïde associée d'une polypose familiale. Brit. J. Surg. Sept.1963 - 50 - n°226 827-829
2. BOGDANOWICZ G. - Polypose du côlon associée à des tumeurs osseuses et cutanées, syndrome de Gardner. - Acta.clin. Belg. Sept-Oct 1958 - 13 - n°5. 501-508
3. BOIFFIN J. - Polypose recto-colique généralisée et tumeurs conjonctives multiples (syndrome de Gardner). Ouest Med. 1962, 15-881
4. BRANICKI J.J. - Le syndrome de Gardner,-Devic,-Bussy. - Thèse Paris 1968 - n°392 - 37 pages.
5. BREGEAT P. et HAMARD H. - Une exophtalmie par ostéome. A propos d'une observation du syndrome de Devic, Bussy, Gardner. Arch. oph. Avril-Mai 1968 - 28 - n°3 - 247-252.
6. CAMIEL M.R., MULE J.E., ALEXANDER L.L., et HENNINGHOFF D.L. - cancer thyroïdien avec syndrome de Gardner dans une fratrie. Nex England. J.Med. 9 mai 1968. 278 - N°19 - 1056-1058.
7. CASAL M.A. - Polypose intestinale généralisée. Syndrome de Peutz-Jeghers. Syndrome de Gardner. - Presa med. Argent. - 10 avril 1959 - 46. n°15 - 931-934.
8. CHANG C.H.J., PIATT E.D., THOMAS K.E. et WATNE A.L. - Anomalies osseuses dans le syndrome de Gardner. Am. J. Roentgenok, Juill.1968, 103 - n°3 - 645-652 - 15 fig.
9. CHOLETTE C. et BEAUDET R. - Le syndrome de Gardner. - Union med. Canada. Juill. 1965 - 94 - n°6 719-721.
10. COLCOCK B.P. et ZAMARODIAN A.A. - Syndrome de Gardner. - Polypose multiple du côlon, tumeurs de l'os et des tissus mous. Internat.Med.dig. - nov.1966 - 82 - n°11 - 526

11. COLLINS D.C. - L'association fréquente de polypose familiale et d'autres tumeurs. Am. J. gastroenterol. - Avr.1959 - 31 n°4 - 376-381
12. CORDIER G., GARNIER H., BARBIER J., et CALMETTES C. - La polypose recto-colique généralisée, associée à des lésions acro-dermiques et mésodermiques. - A propos d'un cas de syndrome de Gardner. - Presse Med. 23 mars 1966 - 74 - n°15 - 767-772 - 12 fig.
13. CCURTOIS - SUFFIT M. - Polypose recto-colique diffuse familiale Encycl. Med. Chirurg. Estomac. fasc 9083 - A 10 - (2 1958)
14. COURTY A. et NGHIEM-TOAN. NGHIA - Le syndrome de Gardner. - A propos de 3 observations. Montpellier chir. 1967 - 13 n°5 - 533-556
15. CRAMER L.M. - Syndrome de Gardner. - Pleast. Reconstr. Surgery. av.1962 - 29 - n°4 - 402-407.
16. DAWKARN J.K., FERGUSON J. et STANISTREET R.H. - Familial polyposis coli with Ann. Med.1962 - 11 - 195-198.
17. DUBARRY J.J. et ESQUIROL P. - Polypose recto-colique généralisée dégénérée familiale et tumeurs conjonctives malignes multiples (syndrome de Gardner). Arch. Mal. App. digest. Juill-Aout 1961, 50 - n°7-8 - 736-744.
18. DUNCAN B.R., ROHNER V.A. et PRIEST.J.H. - Le syndrome de Gardner. Nécessité d'un diagnostic précoce. - J.Of. Ped. - Av 1968 - 72 - n°4 - 497-505.
19. DUNNING E.J. et IBRAHIM K.S. - Syndrome de Gardner. - Une observation rapportée. Ann.Surg. Avr.1965 - 161 - n°4 - 565-568 - 5 fig.
20. FURHRMANN W. & Coll. - Syndrome de Gardner. - Deutsche Med. Wschr. 16 Janv.1968 - 93. n°4 - 145-150.

-III-

21. GADRAT J. & Coll. - Syndrome de Gardner avec acromégalie et tumeur mixte de la parotide. - A propos d'un cas. Arch. Franc. Mal. App dig. Mars 1970. - 59 n°3 - 163-170 - 5 fig.
22. GARDNER E.J. - Etude clinique et génétique de la polypose intestinale. Am.J.Human.Genet. - 1951 - 3 167-176.
23. GARDNER J. - Follow. Up. Study of family group. Exhibiting dominant. Inheritant for syndrome including instestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. - Am.J. Human Gent. 1962 - 14 - 376-390.
24. GARDNER E.J. et PLENK H.P. - Prédisposition héréditaire pour les ostéomes multiples dans une famille. Am.J. Human gent. 1952 - 4 - 31-36.
25. GARDNER E.J. et RICHARDS R.C. - Lésions cutanées et sous-cutanées multiples survenant simultanément avec une polypose héréditaire et une ostéomatose. - Am.J.Human.genet. 1953 - 5 - 139-147.
26. GASTARD J., LOUSSOUARN J., ALLANIC M., et VIVIEN P. - Syndrome de Gardner. - (A propos d'une observation) - Arch. Franc. Mal. App. Dig. - ab 1967 56 - n°4 351.
27. GORDON W.C. Jr, RAST M. et WHELAN T.J. Jr. - Syndrome de Gardner. Ann Surg. Av 1962. 155 - n°4 - 538-542 - 5 fig.
28. GORLIN R.J. et CHANDHRY A.P. - Ostéomatose, fibromatose, lipomatose et fibre sarcomatose de la peau et du mésentère ; kyste cutané à inclusions épidermoïdes, léiomyomes et polypose intestinale, une maladie héréditaire du tissu conjonctif. -New England. J.Med. 8 Dec.1960 - 263 - n°23-1151-1158.
29. GOVAERTS J.M. et COVAERTS A. - Le syndrome de Gardner. Acta.gastro. enterol. belg. Av 1964. 27. n°4 - 229-236 - 7 fig.
30. GUMPEL R.C. et CARBALLO J;D. - Une nouvelle conception de l'adénomatose familiale. - Ann. int. med. - Dec 1956 - 45 - 1045-1058.

31. HAGGITT R.C. et BOOTH J.L. - Fibromatose bilatérale du sein dans le syndrome de Gardner. - Cancer. Janv 1970 - 25 - n°1 161-166 - 7 fig.
32. HELD R.J. - Association du syndrome de Gardner et de 2 tumeurs de l'iléon. Proc.Roy.Soc.Med.Sept. 1967 - 60 - n°9 914-915.
33. HUGUES D.S.R. et HUESTON J.T. - Desmoïd tumour in familial polyposis of the colon. - Report of case. Aust.New.Zeal. J.Surg. 1960-1961 - 30 - 131-134.
34. JONES E.L. et CORNELL W.P. - Syndrome de Gardner. - Arch. Surg. Fev.1966 - 92 - n°2 - 287-300 10 fig.
35. KAPLAN B.J. - Syndrome de Gardner. A'énomatose hérédito-familiale associée aux tumeurs fibreuses des tissus mous et durs et à des kystes épidermoïdes. Dis.colon, rectum, 1961. 4 - 252-262.
36. LAAKE M. - Polypose colique, ostéomes, fibromes cutanés et kystes épidermiques. gastroenterologia 1957 - n°6 - 393-396.
37. LABERGE H.Y., SAUER M.G., et MAYO C.W. - Tumeurs de tissus mous associées à une polypose familiale.- Relation d'un cas. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 25 Dec 1957. - 32 - n°26 749-754.
38. LABOUCHE F., BALONET G., DAOULAS R., et BOREL J. - Syndrome de Gardner - manifestation cutanée inhabituelle. - Bull.Soc. franc. derm. 1967. 74 n°5 - 667-670
39. LAIBLING & Coll. - Syndrome de Gardner. - Présentation d'une observation. - Arch. Mal. App.dig. Janv-Fev. 1965. - 54 - n°1-2 - 108.
40. LAZAR H.P., CROW M.S., et BROGDON B.G. - Les manifestations externes de la polypose multiple. - Arch. of.int.med. n°2 - 290-295.

41. MAC DONALD J.M., DAVIS W.C., CRAGO H.R., et BERK A.D. - Syndrome de Gardner et affection maligne péri-ampullaire. Am.J. Surg. Mars 1967. 113 - n°3 - 425-430.
42. MARC FARLAND P.H., Jr. SCHEETZ W.T. et KNISLEY R.E. - Syndrome de Gardner. J.Oral. Surg. Oct 1968. - 26 - n°10 - 632-638.
43. HARTEL A.J., et BONAINO C.A. - Polypose multiple du tractus gastro intestinal avec ostéomes et tumeurs du tissu mou. - Am.J. dig. dis. Juin 1968. - 13 - n°6 - 588-591.
44. NEAL C.J. jr. - Ostéomes multiples de la mandibule associés à une polypose du côlon. (Syndrome de Gardner). Oral.Surg. Nov.1969 - 28. n°5 - 628-631.
45. O'BRIEN J.P., et WEIS P. - La présence du syndrome du tissu fibreux néoplastique bénin dans l'adénose héréditaire du côlon et du rectum. New-York.State. J.Med. 1e Juill. 1955 - 55 - n°13 - 1877-1880.
46. OLDFIELD M.C. - Association of familial polyposis of colon with multiple sebaceous cysts. Brit.J.Surg. 1954 - 41 - 534-541.
47. PATEL J.C. - Polypose colique, manifestations osseuses et tumeurs sous-cutanées. - Syndrome de Gardner. - Presse Med. 30 Dec.1961. - 69 - n°57 - 2697.
48. PIFFARETTI P.G. et FOROGLOU G. - Syndrome de Gardner. Schweig. med.Wschr. 14 Aout 1965 - 95 - n°33 - 1096-1101.
49. PUIG R., MERRERA J.M. et CASSINELLI J.F. - Syndrome de Gardner. Presa.med.argent. 4 Juill.1969. - 56 - n°18 - 831-836.
50. RAYNE J. et BULLOUGH P. - Un cas de syndrome de Gardner. Brit.J. Surg. Sept.1966 - 53 - n°9 - 824-826 et 826-827.
51. ROSS P. - Syndrome de Gardner. - Am.J. Roentgenol.Fev 1966. 96 - n°2 - 298.301.
52. SALLET J., HELENON Ch., BECART Cl., et PARISOT J.P. - Le syndrome de Gardner. - A propos d'un nouveau cas. - J.Chir.Octob. 1969 - 98 - n°4 - 309-322 - 8 fig.

53. SAVAGE P.T. - Polypose du colon associée à des tumeurs multiples des autres parties du corps (Syndrome de Gardner). - Proc.Roy.C. Med. Mai 1964. 57 - n°5 - 402-403.
54. SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L., et LORTAT JACOB O., - Un cas de syndrome de Gardner. - B.M. - Soc.Med.Hop. Paris. 1963 - 114 - n°4 - 267-273.
55. SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., SALOMON J.C., et THENOT A., - Le syndrome de Gardner. (polypose recto colique - tumeurs fibreuses des tissus mous et localisation osseuses) - Sem. Hop.Paris - 14 mars 1963 - 39. n°14/3 - 620-625 7 fig.
56. SIMPSON R.D., HARRISON E.G. Jr. et MAYO C.W. - Fibromatose mésentérique dans la polypose familiale, une variante du syndrome de Gardner. Cancer. Av.1964, 17, n°4 - 526-534 - 5 fig.
57. SHIFFMANN M.A. - Familial multiple polyposis associated with soft. - tissue and hard - tissue tumors. J.A.M.A. 1962 - 179 - 514-522.
58. SMITH W.G. - Polypose multiple, syndrome de Gardner et tumeurs desmoïdes. Dis. Colon et rectum. 1958 - 1 - 323.
59. SMITH W.G. - Les tumeurs desmoïdes dans la polypose familiale multiple. Pro. Staff. Meet. Mayo clin. 21 Janv.1959 - 34 - n°2 - 31-38.
60. STALEY C.J. - Le syndrome de Gardner. - Relation d'un cas de polypose colique associée à une ostéomatose et à des tumeurs des parties molles. - Arch. Surg. Mars 1961. 82 - n°3 - 420-422.
61. STRIZLER C. - Gardner's syndrome with osteomas of face and skull and multiple soft tissue tumors. Intestinal polyposis not yet evident. - Arch.Derm. 1963 - 87 - 778-779.
62. THOMAS K.E. & Coll. - Evolution naturelle du syndrome de Gardner. Am.J.Surg. - Fev 1968 - 115 - n°2 - 218-226 - 7 fig.

63. THOMFORD N.R. et GREENBERGER N.J. - Polypes lymphoïdes de l'iléon associés à un syndrome de Gardner. - Arch. Surg. Fev 1968 - 86 - n°2 - 289-291.
64. TRYGSTAD C.W., ZISMAN E., WITHOP C.J. Jr et BARTTER F.C., - Résistance à l'extrait de parathyroïde dans le syndrome de Gardner. J.Of.Clin.endocry. Aout 1968 - 28 - n°8 - 1153-1169.
65. VERDURON & Coll. - Syndrome de Gardner. (polypose recto-colique familiale associée à des tumeurs conjonctives multiples). Présentation anatomo-clinique d'une observation. - Arch. Ml. App.dig. - Mai 1965 - 54 - n°5 - 521-532.
66. WEARY P.E., LINTHICUM A., XAWLEY E.P., COLEMAN C.C., et GRAHAM G.F. - Syndrome de Gardner. Etude d'un groupe familial et revue. - Arch. of Derm. Juill.1964. - 90 - n°1 - 20-30 - 10 fig.
67. WEINER R.S. et COOPER P. - Polypose multiple du colon, ostéomatose et tumeur des tissus mous : relation d'un syndrome familial. - New.England. J.Med. 10 Nov 1965 - 253 - n°19 - 795-799.
68. WELBORN J.F. et MOLNAR R.W. - Syndrome de Gardner associé à une syphilis tertiaire. - J.Cral.Surg. Fev 1970 - 28 - n°2 - 131-133.
69. WILSON E. et FOWLER N. - Familial polyposis of colon. Desmoïd tumor. - Gardner's syndrome. - Aut.New.Zeal.J.Surg.1963. - 32 - 247-249.
-

TABLE DES MATIERES

- Introduction,	pages 1 - 2
- Historique,	3 - 5
- Revue de la littérature,	6 - 11
- Observation personnelle,	12 - 18
- Etiologie,	19 - 12
- Etude anatomique et clinique :	23 - 37
- la polypose recto-colique	23 - 28
- les tumeurs des tissus mous	29 - 34
- les tumeurs osseuses	34 - 37
- Etude nosologique	38 - 41
- Evolution et pronostic	41 - 43
- Conduite à tenir :	44 - 50
- les méthodes	44 - 46
- les indications thérapeutiques	47 - 50
- Conclusions,	51 - 52
- Bibliographie.	I - VII

